



สมาคมออร์เวซแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์  
สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

## แนวเวชปฏิบัติ

การรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตออร์สติเชียล  
จากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่

(idiopathic inflammatory myositis-associated  
interstitial lung disease)

พ.ศ. 2565

## สารบัญ

คำนำ	1
รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ	2
ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์	3
ผลประโยชน์ทับซ้อน	4
หลักการและเหตุผล	5
วัตถุประสงค์และกลุ่มเป้าหมาย	6
วิธีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ	7
คำชี้แจงคุณภาพของหลักฐานและระดับของคำแนะนำ	8
สรุปประเด็นสำคัญ	10
คำแนะนำ	
คำแนะนำที่ 1	12
คำแนะนำที่ 2	13
คำแนะนำที่ 3	17
คำแนะนำที่ 4	18
คำแนะนำที่ 5	19
คำแนะนำที่ 6	23
รายละเอียดเกี่ยวกับการใช้ยา	26
บทสรุป	31
เอกสารอ้างอิง	32
<b>สารบัญตาราง</b>	
ตารางที่ 1 คุณภาพของหลักฐาน (levels of evidence)	9
ตารางที่ 2 ระดับของคำแนะนำ (grades of recommendation)	9
ตารางที่ 3 สรุปประเด็นสำคัญของแนวเวชปฏิบัติ	10
ตารางที่ 4 รายละเอียดยาที่ใช้ในการรักษาและผลข้างเคียงที่พบบ่อย	26
ตารางที่ 5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา	29
ตารางที่ 6 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ เพื่อเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยา	30

## คำนำ

โรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease, IIM-ILD) มีความสำคัญในเวชปฏิบัติ เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีลักษณะทางคลินิก ผลการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ ความรุนแรงของโรค และการพยากรณ์โรคที่หลากหลาย กรณีที่มีอาการรุนแรง ได้รับการรักษาไม่เหมาะสมหรือล่าช้า อาจนำไปสู่ความทุพพลภาพและเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีผลข้างเคียงจากการรักษา ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยากดภูมิคุ้มกัน และยาชีววัตถุ ดังนั้นการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้จึงจำเป็นต้องใช้หลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ผสมผสานกับประสบการณ์ของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ นำมาประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วย บริบทของสถานพยาบาล และระบบสาธารณสุขของประเทศไทย

สมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ร่วมกับสมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทยจึงได้พิจารณาจัดตั้งคณะทำงานขึ้นเพื่อจัดทำ “แนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่” เพื่อเป็นส่วนหนึ่งในการเพิ่มคุณภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วยโดยอายุรแพทย์ อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาตีสซึม และอายุรแพทย์โรคระบบการหายใจ ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลางวางแผนนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีและเข้าถึงการรักษาที่เหมาะสมได้ อย่างไรก็ตามการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องคำนึงถึงความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ที่อาจมีการกำเริบด้วยเสมอ

แนวเวชปฏิบัติฉบับนี้จะสำเร็จไปไม่ได้ หากไม่ได้รับความร่วมมือจากคณะทำงานซึ่งประกอบด้วยตัวแทนจากสมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทยฯ และสมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทยที่ได้อุทิศเวลาในการพัฒนาแนวเวชปฏิบัตินี้ จึงหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้จะให้ประโยชน์สูงสุดทั้งแก่ผู้รับบริการ ผู้ให้บริการ และผู้วางนโยบายสาธารณสุข

รศ.นพ. แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา  
นายกสมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

รศ.พญ. ประภาพร พิสิษฐ์กุล  
นายกสมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทย

## รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ

1. รศ.นพ. กมล แก้วกิติณรงค์
2. รศ.นพ. ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
3. ผศ.พญ. ไพลิน รัตนวัฒน์กุล
4. อ.นพ. อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา
5. รศ.พญ. วันรัชดา คัชมาตย์
6. ผศ.พญ. บุญจรัส ศิริไพฑูรย์
7. พ.ต. ผศ.นพ. รัตตะพล ภัคโชตานนท์

## ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์

สมาชิกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

สมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

โรงพยาบาลน่าน

โรงพยาบาลเลิดสิน

โรงพยาบาลสุรินทร์

สำนักงานมาตรฐานค่าตอบแทนและสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ กรมบัญชีกลาง

## ผลประโยชน์ทับซ้อน (conflict of interest)

1. รศ.นพ. กมล แก้วกิติณรงค์ ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด
2. รศ.นพ. ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด
3. ผศ.พญ. ไพลิน รัตนวัฒน์กุล ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด
4. อ.นพ. อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด
5. รศ.พญ. วันรัชดา คัชมาตย์ ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด
6. ผศ.พญ. บุญจริง ศิริไพฑูรย์ ได้รับค่าตอบแทนในการทำวิจัยหรือการทดลองทางคลินิก จากบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด
7. พ.ต. ผศ.นพ. รัตตะพล ภัคโชตานนท์ ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด

## หลักการและเหตุผล

กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory myositis, IIM) เป็นกลุ่มโรคที่มีอาการ อาการแสดง การดำเนินโรค ตลอดจนการพยากรณ์โรคที่หลากหลาย IIM สามารถแบ่งได้เป็นหลายชนิด ขึ้นกับลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) และ clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) โดยการตรวจพบ myositis-specific autoantibodies (MSA) บางชนิดอาจช่วยในการวินิจฉัยกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางกล้ามเนื้อไม่ชัดเจนหรือมีค่าแอนิเมลันโกลัมเนื้อปกติ เช่น antisynthetase syndrome และ anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis<sup>(1, 2)</sup> ความผิดปกติของระบบอื่นที่พบได้บ่อยรองลงมาจากระบบกล้ามเนื้อและผิวหนัง คือ ระบบหัวใจ ซึ่งมีความสำคัญเนื่องจากเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต<sup>(3)</sup> ความผิดปกติของระบบหายใจเกิดขึ้นได้ทั้งในเนื้อเยื่อปอด หลอดลม เยื่อหุ้มปอด และหลอดเลือดในปอด โรคปอดอินเตอร์สตีเซียล (interstitial lung disease, ILD) เป็นการอักเสบของเนื้อเยื่อปอดที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย IIM โดยเฉพาะในผู้ป่วย dermatomyositis และ antisynthetase syndrome ความชุกของโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease, IIM-ILD) พบได้ประมาณร้อยละ 17-36 ของผู้ป่วย IIM<sup>(4-7)</sup> ขึ้นอยู่กับเกณฑ์การวินิจฉัยที่ใช้ ชนิดของ IIM และสถานที่ที่ทำการศึกษ โดยการดำเนินโรคของ IIM-ILD ที่มีผลกระทบทางคลินิกที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาและจะกล่าวถึงในแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ ได้แก่

1. การดำเนินโรคแบบกึ่งเฉียบพลัน (subacute ILD)
2. การดำเนินโรคแบบลุกลามเฉียบพลัน (rapidly progressive ILD, RP-ILD) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการ อาการแสดง และมีความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกแย่งลงในระยะเวลา 1-3 เดือน<sup>(1, 8)</sup> โดยไม่มีสาเหตุจากโรคหรือภาวะอื่น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการดำเนินโรคแบบลุกลามและรุนแรง และมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าร้อยละ 50

ปัจจุบันมีแนวเวชปฏิบัติระดับนานาชาติในการดูแลรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการดำเนินโรคแบบลุกลามเนื่องจากเป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงและมีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้น<sup>(9)</sup> แม้ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคแบบเรื้อรังจะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า แต่ก็สามารถส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะทุพพลภาพในระยะยาว

ทางสมาคมออร์โธพีดิกส์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ร่วมกับสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงพิจารณาจัดทำแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ขึ้น เพื่อเป็นแนวทางสำหรับแพทย์ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทย แต่ไม่ได้เป็นข้อกำหนดบังคับในการปฏิบัติ แนะนำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาประเมินเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยขึ้นอยู่กับลักษณะของผู้ป่วย ศักยภาพของบุคลากรและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละโรงพยาบาล

## วัตถุประสงค์และกลุ่มเป้าหมาย

### วัตถุประสงค์ของแนวเวชปฏิบัติ

1. เพื่อพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่ในประเทศไทย
2. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับแพทย์ ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่

### กลุ่มเป้าหมาย

1. อายุรแพทย์โรคระบบการหายใจ
2. อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม
3. อายุรแพทย์

### กลุ่มประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่



## วิธีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ

คณะกรรมการประกอบด้วยตัวแทนของสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ จำนวน 3 ท่าน และสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย จำนวน 3 ท่าน ทำหน้าที่รวบรวมหลักฐานทางวิชาการและพิจารณาการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ โดยคณะกรรมการได้ทบทวนหลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อจากโรคลำไส้เนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ การจัดทำแนวเวชปฏิบัตินี้อาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในปัจจุบัน และการให้คำแนะนำได้มาจากความเห็นพ้องของคณะกรรมการที่สอดคล้องกับนโยบายด้านสาธารณสุขของประเทศไทย

คณะกรรมการได้ร่วมกันทบทวนหลักฐานทางวิชาการอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline (OVID หรือ PubMed) เพื่อหางานวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) การวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ช่วงเวลาตั้งแต่ พ.ศ. 2558 จนถึง พ.ศ. 2565 แต่กรณีที่ไม่มีการศึกษาในรูปแบบดังกล่าว จะรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลัง (retrospective review) การศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปผล (cohort study) การศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case-control study) และรายงานผู้ป่วย (case report หรือ case series) โดยใช้การศึกษาที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น คณะทำงานลงมติเลือกคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาทั้งหมด 11 ชนิด และหัตถการ 1 ชนิด

คณะกรรมการได้ร่วมกันประชุม 3 ครั้ง เพื่อทบทวนและนำเสนอหลักฐานทางวิชาการที่รวบรวมมา และเสนอคำแนะนำ (statement) สำหรับแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ และส่งคำแนะนำให้ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์ ได้แก่ สมาชิกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ และสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (E-mail) ลงมติด้วยวิธี Delphi process แบบลงคะแนนลับ เพื่อแสดงความเห็นพ้องต้องกัน (agreement) และเสนอแนะความคิดเห็นโดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำอย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำน้อยกว่าร้อยละ 70 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำอยู่ระหว่างร้อยละ 70-74.9 ให้เปิดการอภิปรายตั้งจากผู้ที่เห็นด้วยและไม่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้น

หลังจากนั้นทางคณะกรรมการได้ส่งแนวเวชปฏิบัติฯ ที่ได้รับการปรับปรุงแล้วนั้นไปยังสมาคมวิชาชีพและหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ และสมาชิก สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยและสมาชิก สำนักงานประกันสังคม สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และสำนักงานมาตรฐานค่าตอบแทนและสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ กรมบัญชีกลาง เพื่อแสดงความคิดเห็นและให้ข้อเสนอแนะ ท้ายที่สุดคณะกรรมการได้แก้ไขและปรับปรุงแนวเวชปฏิบัติฯ ตามคำแนะนำที่ได้รับจากแหล่งต่าง ๆ ดังกล่าวตามความเหมาะสมจนได้เป็นแนวเวชปฏิบัติฯ ฉบับปัจจุบัน และจะมีการทบทวนแนวเวชปฏิบัติทุก 5 ปีหรือเมื่อมีข้อมูลทางการแพทย์ใหม่ที่เกี่ยวข้อง การเผยแพร่แนวเวชปฏิบัตินี้จะมีการนำเสนอในที่ประชุมวิชาการทางการแพทย์ บรรจุลงในเว็บไซต์ของสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ และสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

## คำชี้แจงน้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพของหลักฐาน

คุณภาพของหลักฐานทางการแพทย์ (levels of evidence) และระดับของคำแนะนำ (grades of recommendation) ของแต่ละคำแนะนำนั้นอ้างอิงจากแนวทางของ the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2<sup>(10)</sup>

ตารางที่ 1 คุณภาพของหลักฐาน (levels of evidence)

คุณภาพของหลักฐาน	คำอธิบาย
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies <u>or</u> High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies (case reports and case series)
4	Expert opinion

ตารางที่ 2 ระดับของคำแนะนำ (grades of recommendation)

ระดับของ คำแนะนำ	คำอธิบาย
A	At least one meta-analysis, systematic review, or randomized controlled trials (RCTs) rated as 1++ and directly applicable to the target population <u>or</u> A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results <u>or</u> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results <u>or</u> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4 <u>or</u> Extrapolated evidence from studies rated as 2+

## สรุปประเด็นสำคัญ

สรุปประเด็นสำคัญของแนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สรุปประเด็นสำคัญของแนวเวชปฏิบัติ

ลำดับ	คำแนะนำ	คุณภาพ ของ หลักฐาน	ระดับของ คำแนะนำ	การเห็นพ้อง ต้องกัน (ร้อยละ)
1	แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาหลัก ในผู้ป่วย IIM-ILD	3	D	94.8
2	ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบกึ่งเฉียบพลัน แนะนำให้ใช้การรักษาแบบผสม ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิดต่อไปนี้ 2.1 Azathioprine 2.2 Calcineurin inhibitors 2.3 Cyclophosphamide 2.4 Mycophenolate mofetil	2-  2- 2- 3 2-	D  D D D	96.9  93.8 93.8 94.8 97.9
3	ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกลุกลามเฉียบพลัน (RP-ILD) และตรวจพบ anti-MDA5 antibodies อาจ พิจารณาให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากด ภูมิคุ้มกันพื้นฐานแบบผสมอย่างน้อย 2 ชนิดตั้งแต่เริ่มต้น มากกว่าการรักษาด้วยการเพิ่มยาทีละชนิดแบบขั้นตอน	2-	D	95.8
4	ไม่แนะนำให้ใช้ methotrexate ในการรักษา IIM-ILD เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงถึงประสิทธิผลใน ผู้ป่วย IIM-ILD	4	D	96.9

ตารางที่ 3 สรุปประเด็นสำคัญของแนวเวชปฏิบัติ (ต่อ)

ลำดับ	คำแนะนำ	คุณภาพ ของ หลักฐาน	ระดับของ คำแนะนำ	การเห็นพ้อง ต้องกัน (ร้อยละ)
5	ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน อาจพิจารณาให้การรักษาอื่นร่วมด้วย ได้แก่	2-	D	97.9
	5.1 Intravenous immunoglobulin	2-	D	96.9
	5.2 Plasma exchange	2-	D	96.9
	5.3 Rituximab	2-	D	97.9
	5.4 Tocilizumab	3	D	91.7
	5.5 Tofacitinib	2-	D	91.7
6	ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการลุกลามของพังผืดในปอด (progressive pulmonary fibrosis) และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน โดยลักษณะทางคลินิกที่แยงลงไม่ได้มีสาเหตุมาจากภาวะหรือโรคอื่น แนะนำให้การรักษาด้วยยาต้านพังผืด	1+	D	94.8

IIM-ILD, idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease; MDA-5, melanoma differentiation-associated gene 5; RP-ILD, rapidly progressive interstitial lung disease

## คำแนะนำ

### คำแนะนำที่ 1

แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาหลักในผู้ป่วย IIM-ILD

คุณภาพของหลักฐานระดับ 3 ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 94.8

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 420 การศึกษา แต่ไม่พบว่ามีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดียวในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 1 การศึกษาที่รายงานประสิทธิผลของการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน (conventional immunosuppressive therapies) ในการรักษา IIM-ILD<sup>(11)</sup> การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังจำนวน 25 การศึกษาและการศึกษาแบบไปข้างหน้าไม่มีกลุ่มควบคุม 2 การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PM, DM, CADM และ antisynthetase syndrome จำนวน 553 คน โดยการรักษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่ใช้ยาแบบผสม (combination therapy) ระหว่างคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น cyclosporine หรือ cyclosporin A (CsA), tacrolimus (TAC), cyclophosphamide (CYC) และ azathioprine (AZA) เป็นต้น มีการศึกษาที่ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดียว (monotherapy) จำนวน 9 การศึกษา<sup>(6, 12-17)</sup> โดยมี 7 การศึกษาทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง (chronic interstitial lung disease) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการคงที่หรือดีขึ้นร้อยละ 89.2 (95% CI 82.5-93.6) โดยแต่ละการศึกษาใช้เกณฑ์ในการระบุว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นค่อนข้างหลากหลายและหลายการศึกษาไม่ได้ระบุเกณฑ์ดังกล่าวไว้ นอกจากนี้ในแต่ละการศึกษาไม่ได้จำแนกว่าลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดียวมีความรุนแรงของโรคน้อยอย่างไรและไม่มีการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบผสม

ดังนั้นที่ประชุมจึงมีมติแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาหลักในผู้ป่วย IIM-ILD ถึงแม้จะไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์และยาหลอกมาก่อน เนื่องจากการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ๆ ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ส่วนใหญ่จะให้ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ ผู้เชี่ยวชาญจึงมีความเห็นว่าคอร์ติโคสเตียรอยด์ควรเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD

## คำแนะนำที่ 2

ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบกึ่งเฉียบพลัน แนะนำให้ใช้การรักษาแบบผสม ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิด

**คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 96.9**

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษา IIM-ILD ระหว่างการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวและการใช้ยาแบบผสม มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 1 การศึกษาที่รายงานประสิทธิผลของการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน ในการรักษา IIM-ILD ซึ่งการรักษาส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ใช้การรักษาแบบผสมระหว่างคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ดังที่กล่าวข้างต้นในคำแนะนำที่ 1<sup>(11)</sup> พบว่ามี 2 การศึกษาทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคแบบลุกลามเฉียบพลัน (rapidly progressive ILD, RP-ILD) ที่ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวในการรักษา พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 เดือนเท่ากับร้อยละ 51.7 (95%CI 24.2-78.1) ซึ่งต่ำกว่าการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับ CsA หรือ CYC (ร้อยละ 69.2 (95%CI 55.0-80.5) และร้อยละ 72.4 (95%CI 6.4-99.0) ตามลำดับ ในจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษามีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบหายใจขึ้นร้อยละ 64.3 ถึงร้อยละ 84.1 และมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพปอดหรือลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดความละเอียดสูง (high-resolution computed tomography, HRCT) ดีขึ้นร้อยละ 30.5 ถึงร้อยละ 83.3 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกแบบเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลันจะมีโอกาสเกิดการลุกลามเฉียบพลันของ ILD ได้มากกว่ากลุ่มที่มีอาการนำแบบเรื้อรัง<sup>(12)</sup>

ดังนั้นที่ประชุมจึงมีมติแนะนำให้ใช้การรักษาด้วยยาแบบผสมในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบกึ่งเฉียบพลัน คือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิด ถึงแม้จะไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวและการใช้ยาแบบผสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบกึ่งเฉียบพลันอาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาแบบผสม โดยมีรายละเอียดของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดดังนี้

### 2.1 Azathioprine

**คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 93.8**

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของ AZA ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 96 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังจำนวน 2 การศึกษา<sup>(18, 19)</sup> Huapaya JA และคณะทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย IIM-ILD ที่ใช้ AZA จำนวน 66 ราย

และ MMF จำนวน 44 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย<sup>(19)</sup> พบว่า forced vital capacity (FVC) %predicted ที่ 24 เดือนหลังการรักษาทั้งสองกลุ่มมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น กล่าวคือ กลุ่มที่ได้ AZA มี FVC %predicted เพิ่มขึ้น 3.6% ( $p = 0.001$ ) และกลุ่มที่ได้ MMF มี FVC %predicted เพิ่มขึ้น 3.3% ( $p = 0.021$ ) และในกลุ่มที่ได้ AZA มีการเพิ่มขึ้นของ diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) %predicted ภายหลังการรักษาที่ 24 เดือนเช่นเดียวกัน ( $p = 0.002$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างของค่า DLCO จากการใช้ MMF และเมื่อเปรียบเทียบค่า FVC %predicted และ DLCO %predicted ในแต่ละช่วงเวลาของทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสามารถลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 24 เดือน (15.5 มก. และ 6.9 มก. ในกลุ่มที่ได้ AZA และ MMF ตามลำดับ) พบผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มที่ได้ AZA สูงกว่ากลุ่มที่ได้ MMF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 33.3 และร้อยละ 13.6 ตามลำดับ,  $p = 0.04$ ) โดยในกลุ่มที่ได้ AZA พบการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ตับได้สูงถึงร้อยละ 15.2 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ MMF ซึ่งพบเพียงร้อยละ 2.3

การศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังของ Mira-Avendano IC และคณะในผู้ป่วย IIM-ILD จำนวน 46 รายเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ CYC, AZA และ MMF<sup>(18)</sup> พบว่าการใช้ยาทั้ง 3 ชนิดสามารถทำให้ FVC และ DLCO เพิ่มขึ้นภายหลังการรักษา กล่าวคือทำให้ FVC %predicted เพิ่มขึ้น 5% และ 4.7% ที่เวลา 6 และ 12 เดือนตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น และ DLCO เพิ่มขึ้น 2.9% และ 2.3% ที่เวลา 6 และ 12 เดือนตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น แต่ไม่มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ยาแต่ละชนิด อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 41 ของผู้ป่วยที่ได้ยา CYC ต้องเปลี่ยนไปให้ยากลุ่มอื่นเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา CYC และมีการตอบสนองไม่ดี

## 2.2 Calcineurin inhibitor

### *คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 93.8*

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ยากลุ่ม calcineurin inhibitors ซึ่งได้แก่ CsA และ TAC ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 215 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 2 การศึกษา<sup>(11, 20)</sup> การศึกษาแบบสุ่มแบบไปข้างหน้า 1 การศึกษา<sup>(21)</sup> และการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลัง 5 การศึกษา<sup>(22-26)</sup> โดยการศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาการใช้ยาผสมระหว่าง calcineurin inhibitors และคอร์ติโคสเตียรอยด์ อย่างไรก็ตาม การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 2 การศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นการรวบรวมการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังและไม่มีกลุ่มควบคุม Hozumi H และคณะเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ calcineurin inhibitors ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ และการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วย IIM-ILD จำนวน 32 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ calcineurin inhibitors ร่วมด้วยมี progression-free survival ที่ 2 ปีเท่ากับร้อยละ 91.7 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้



คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 41.7,  $p = 0.03$ ) และมีอัตราการเกิดโรคกำเริบซ้ำใน 2 ปี (2-year recurrence rate) น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 8.3 และร้อยละ 33.3 ตามลำดับ,  $p = 0.04$ )<sup>(22)</sup>

Takada K และคณะศึกษาประสิทธิผลของการใช้ TAC ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์<sup>(23)</sup> พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเท่ากับร้อยละ 88 และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยว (historical control) พบว่า progression-free survival ที่ 52 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 76.4 และ 66.2 ตามลำดับ และยังพบว่าค่า FVC ในกลุ่มที่ได้ TAC ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์เพิ่มขึ้นจาก 69.1% predicted เป็น 81.2% predicted ที่เวลา 52 สัปดาห์ ( $p = 0.0023$ ) และความเข้มข้นของออกซิเจนในหลอดเลือดแดง (arterial partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Fujisawa T และคณะเปรียบเทียบประสิทธิผลของ calcineurin inhibitors ทั้งสองชนิด ได้แก่ TAC และ CsA เมื่อใช้ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วย IIM-ILD<sup>(21)</sup> พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีประสิทธิผลไม่ต่างกันทั้งในด้านการเพิ่มขึ้นของ FVC และ DLCO, progression-free survival และอัตราการรอดชีวิต

กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาเริ่มต้น มีหลักฐานว่าการใช้ calcineurin inhibitors สามารถทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดีขึ้นได้ Sharma N และคณะศึกษาการใช้ยา TAC ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในระยะแรกซึ่งประกอบด้วย prednisolone และ disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) อย่างน้อย 1 ชนิด<sup>(25)</sup> พบว่าการให้ TAC ร่วมด้วยจะทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 94 มีสมรรถภาพปอดดีขึ้น Hanaoka H และคณะทำการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังถึงประสิทธิผลของการรักษาแบบผสมของ calcineurin inhibitors และ mycophenolate mofetil (MMF) เปรียบเทียบกับการใช้ MMF อย่างเดียวในผู้ป่วย IIM ที่ไม่ตอบสนองกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิด (resistant inflammatory myopathy)<sup>(26)</sup> พบว่าการรักษาแบบผสมด้วยยา calcineurin inhibitors และ MMF ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถทำให้ค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ FVC, ILD progression free rate และอัตราการรอดชีวิต

## 2.3 Cyclophosphamide

### **คุณภาพของหลักฐานระดับ 3 ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 94.8**

จากการสืบค้น พบการศึกษาประสิทธิผลของ CYC ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 236 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 2 การศึกษา<sup>(11, 27)</sup> การศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลัง 6 การศึกษา<sup>(18, 28-32)</sup> ส่วนใหญ่เป็นการรักษาแบบให้ยา CYC ทางหลอดเลือดดำเดือนละ 1 ครั้งร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ ไม่มีกลุ่มควบคุมและมีจำนวนประชาน้อย

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Ge Y และคณะ<sup>(27)</sup> พบว่ามี 5 การศึกษาในผู้ป่วย IIM-ILD ที่ติดตาม FVC, DLCO และ HRCT ที่ 6 หรือ 12 เดือนภายหลังการรักษาด้วย CYC พบว่าผู้ป่วยที่มี FVC, DLCO และลักษณะทาง HRCT ดีขึ้นมีจำนวนร้อยละ 71.2, ร้อยละ 69 และร้อยละ 76.9 ตามลำดับ และมีผู้ป่วยร้อยละ 57.6 และร้อยละ 64.3 ที่มีค่า FVC %predicted และ DLCO %predicted ที่ดีขึ้น  $\geq 10\%$  และมีลักษณะทาง HRCT ดีขึ้นร้อยละ 67.3 และมี 3 การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วย CYC ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์พบว่ามียอัตราการรอดชีวิตโดยรวมร้อยละ 58.1 แต่ไม่มีรายงานเปรียบเทียบผลการศึกษาดังกล่าวกับประชากรกลุ่มที่มีการดำเนินโรคแบบเรื้อรังหรือการรักษาอื่น

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Barba T และคณะ พบว่ามี 7 การศึกษาในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการดำเนินโรคแบบเรื้อรังจำนวน 71 ราย<sup>(11)</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CYC มีอาการคงที่หรือดีขึ้นร้อยละ 56.4 (95% CI 44.0–68.0) และมี 2 การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น RP-ILD พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CYC มียอัตราการรอดชีวิตที่ 3 เดือนร้อยละ 72.4 (95% CI 6.4–99.0) ซึ่งดีกว่าการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยว แต่ไม่มีการเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยากดภูมิชนิดอื่น นอกจากนี้ มีการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังเปรียบเทียบประสิทธิผลของ CYC รูปแบบรับประทาน (24 ราย), AZA (13 ราย) และ MMF (9 ราย) พบว่าผลการรักษาในด้านของสมรรถภาพปอดไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยา 3 ชนิดนี้<sup>(32)</sup>

## 2.4 Mycophenolate Mofetil

### *คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.9*

จากการสืบค้นพบการศึกษาถึงประสิทธิผลของ MMF ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 65 การศึกษา พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังจำนวน 3 การศึกษาโดยเป็นการศึกษาการใช้ยา MMF เปรียบเทียบกับ AZA<sup>(18, 19)</sup>, calcineurin inhibitors<sup>(26)</sup> และ CYC<sup>(18)</sup> ในผู้ป่วย IIM-ILD ดังที่กล่าวไปในคำแนะนำที่ 2.1, 2.2 และ 2.3 พบว่าการใช้ยา MMF สามารถทำให้ FVC และ DLCO ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นได้<sup>(18, 19)</sup> Hanaoka H และคณะศึกษาประสิทธิผลของการรักษาแบบผสมของ MMF และ calcineurin inhibitors เปรียบเทียบกับการใช้ MMF อย่างเดียวในผู้ป่วย IIM ที่ไม่ตอบสนองกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิดจำนวน 19 ราย โดยทุกรายได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย<sup>(26)</sup> ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เป็น IIM-ILD ร้อยละ 79 พบว่าการรักษาแบบผสมด้วยยา MMF และ calcineurin inhibitors ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถทำให้ค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ FVC, ILD progression free rate และอัตราการรอดชีวิต อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

### คำแนะนำที่ 3

ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกกลุ่มเฉียบพลัน (RP-ILD) และตรวจพบ anti-MDA5 antibodies อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานแบบผสมอย่างน้อย 2 ชนิดตั้งแต่เริ่มต้นมากกว่าการรักษาด้วยการเพิ่มยาทีละชนิดแบบขั้นตอน

*คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 95.8*

Tsuji H และคณะทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าของผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มี ILD จำนวน 29 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา 3 ชนิด (triple therapy) ตั้งแต่เริ่มต้น (early combination treatment) ซึ่งได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับ TAC และ CYC ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (historical control) ที่ได้รับการรักษาแบบขั้นตอน (step-wise approach) จำนวน 15 ราย<sup>(24)</sup> โดยร้อยละ 85 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบผสมตั้งแต่เริ่มต้นมีลักษณะทางคลินิกแบบเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลัน พบว่าการรักษาแบบผสมตั้งแต่เริ่มต้นมีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 และ 12 เดือนสูงกว่าการรักษาแบบขั้นตอนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 89 และร้อยละ 33,  $p < 0.0001$  และร้อยละ 85 และร้อยละ 33,  $p < 0.0001$  ตามลำดับ) และยังพบว่า FVC และลักษณะความผิดปกติจาก HRCT ก็ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ถึงแม้ว่าการศึกษาดังกล่าวจะเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกแบบเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลัน แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มีลักษณะทางคลินิกกลุ่มเฉียบพลัน อาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานแบบผสมอย่างน้อย 2 ชนิดตั้งแต่เริ่มต้นเช่นเดียวกัน เนื่องจากการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลันจะมีโอกาสเกิดการลุกลามเฉียบพลันได้มาก<sup>(12)</sup>

## คำแนะนำที่ 4

ไม่แนะนำให้ใช้ methotrexate ในการรักษา IIM-ILD เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงถึงประสิทธิผลในผู้ป่วย IIM-ILD

คุณภาพของหลักฐานระดับ 4 ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 96.9

จากการสืบค้น ไม่พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ methotrexate (MTX) ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD โดยตรง แต่มีการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังพบว่า MTX ใช้ได้ผลในการรักษาภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการกล้ามเนื้อเด่นและไม่มีโรคปอดอินเตอร์สติเชียลโดยอาจใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น AZA และ calcineurin inhibitors เป็นต้น<sup>(33-35)</sup> มีรายงานผู้ป่วยที่มีการใช้ MTX ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ในผู้ป่วย IIM-ILD และพบว่ามีอาการตอบสนองต่อการรักษา แต่จากรายงานผู้ป่วยดังกล่าว ไม่สามารถสรุปได้ว่าผลของการรักษานั้นเป็นผลจากการให้ยา MTX อีกทั้งยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าการใช้ MTX จะเพิ่มโอกาสการเกิดโรคปอดอินเตอร์สติเชียลจากยา (methotrexate-induced pneumonitis) หรือไม่ จากการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปผลของการใช้ยา MTX (52 ราย) เปรียบเทียบกับการใช้ยา AZA (89 ราย) ในผู้ป่วย antisynthetase syndrome<sup>(36)</sup> พบว่ากลุ่มที่ใช้ AZA ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหายใจ แต่กลุ่มที่ใช้ MTX มีอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหายใจถึงร้อยละ 8 ( $p = 0.02$ ) แต่มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 4 เท่านั้นที่ยืนยันว่าอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดจาก MTX-induced pneumonitis ( $p = 0.1$ ) แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา MTX มีความรุนแรงของโรคปอดอินเตอร์สติเชียลน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา AZA และไม่มีระบุเกณฑ์การวินิจฉัย MTX-induced pneumonitis ชัดเจน

ดังนั้นที่ประชุมจึงมีมติไม่แนะนำให้ใช้ methotrexate ในการรักษา IIM-ILD เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงประสิทธิผลของยา MTX ใน IIM-ILD ถึงแม้จะมีการวิเคราะห์ห่อภิมาณและการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปผลขนาดใหญ่ในผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอินเตอร์สติเชียลจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่พบว่าการใช้ MTX ไม่เพิ่มโอกาสการเกิดโรคปอดอินเตอร์สติเชียลจากยากก็ตาม<sup>(37, 38)</sup> เนื่องจาก IIM-ILD มีการดำเนินโรคที่หลากหลายและมีโอกาสที่จะมีการดำเนินโรคแบบลุกลามและรวดเร็วได้ หากใช้ยาและมีอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหายใจเกิดขึ้น อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงและอาจมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตได้

## คำแนะนำที่ 5

ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน อาจพิจารณาให้การรักษาอื่นร่วมด้วย ได้แก่ intravenous immunoglobulin, plasma exchange, rituximab, tocilizumab และ tofacitinib

*คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.9*

กรณีผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการตอบสนองไม่ดีหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน ได้แก่ AZA, calcineurin inhibitors, CYC และ MMF อาจจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มอื่น หรือวิธีการรักษาแบบอื่นร่วมด้วย ได้แก่ intravenous immunoglobulin, plasma exchange, rituximab, tocilizumab และ tofacitinib จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ทำในกลุ่มที่เป็น antisynthetase syndrome และ anti-MDA5 antibody-positive DM เนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีลักษณะทางคลินิกแบบกึ่งเฉียบพลันหรือลุกลามเฉียบพลัน โดยผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าในผู้ป่วย IIM-ILD กลุ่มอื่นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันอาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาเช่นเดียวกัน คำแนะนำจึงเป็นการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย antisynthetase syndrome และ anti-MDA5 antibody-positive DM โดยมีรายละเอียดของยาและการรักษาแต่ละชนิดดังนี้

### 5.1 Intravenous immunoglobulin

*คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 96.9*

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของ intravenous immunoglobulin (IVIg) ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 73 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลัง 1 การศึกษา<sup>(39)</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มีการดำเนินโรคแบบ RP-ILD ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงและยากดภูมิคุ้มกันแบบผสม 2-3 ชนิด ได้แก่ calcineurin inhibitors, CYC และ RTX ภายใน 1 สัปดาห์หลังการวินิจฉัยแล้วยังมีการลุกลามของ ILD จึงให้การรักษาด้วย IVIg โดยมีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 31 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย IVIg จำนวน 17 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ IVIg มีอัตราการรอดสงบ (remission rate) ที่ 3 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ IVIg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 71 และร้อยละ 41.2 ตามลำดับ,  $p = 0.044$ ) และกลุ่มที่ได้ IVIg มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ IVIg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 77.4 และร้อยละ 47.1 ตามลำดับ,  $p = 0.033$ ) ถึงแม้การศึกษาดังกล่าวจะศึกษาเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม anti-MDA5 antibody-positive DM แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าในผู้ป่วย IIM-ILD กลุ่มอื่นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโค

สเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานนั้นอาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย IVIg เช่นเดียวกัน คำแนะนำดังกล่าวจึงเป็นการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM

## 5.2 Plasma exchange

### *คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 96.9*

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของ plasma exchange (PLEX) ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 47 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังทั้งหมด 3 การศึกษา<sup>(40-42)</sup> การศึกษาของ Abe Y และคณะในผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มีการดำเนินโรคแบบ RP-ILD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา 3 ชนิด ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับ calcineurin inhibitors และ pulse CYC จำนวน 10 ราย<sup>(40)</sup> มีผู้ป่วย 6 รายได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วย PLEX และ 4 รายไม่ได้ PLEX พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PLEX มีอัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย PLEX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 100 และร้อยละ 25 ตามลำดับ,  $p = 0.033$ )

การศึกษาของ Komai T และคณะในผู้ป่วย CADM หรือ anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มี ILD และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับ calcineurin inhibitors และ pulse CYC<sup>(41)</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วย PLEX 3 รอบต่อสัปดาห์ เฉลี่ย 17 รอบ (11 ราย) มีอัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย PLEX (8 ราย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 91 และร้อยละ 50 ตามลำดับ,  $p < 0.05$ )

การศึกษาของ Shirakashi M และคณะในผู้ป่วย CADM หรือ anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มี ILD และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับ calcineurin inhibitors และ pulse CYC<sup>(42)</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PLEX 3-5 รอบต่อสัปดาห์ รวม 13-15 สัปดาห์ (8 ราย) มีอัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย PLEX (5 ราย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 63 และร้อยละ 0,  $p = 0.04$ )

## 5.3 Rituximab

### *คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.9*

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของ rituximab (RTX) ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 107 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลัง 2 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม antisynthetase syndrome ที่มีจำนวนประชากรศึกษาค่อนข้างน้อย<sup>(43, 44)</sup>

การศึกษาของ Langlois V และคณะเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง ร่วมกับ RTX และ CYC ในผู้ป่วย antisynthetase syndrome จำนวน 62 ราย<sup>(44)</sup> โดยกลุ่มที่ได้ RTX จะบริหารยา ขนาด 1 กรัมในวันที่ 1 และ 15 หรือ 375 มก./ตร.ม./สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์และให้ต่อด้วยขนาด 1 กรัม ทุก 6 เดือน และกลุ่มที่ได้ CYC จะบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ขนาด 750 มก./ตร.ม./เดือน เป็นการรักษาชักนำ (induction therapy) โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรักษาชักนำเท่ากับ 6 เดือน จากนั้นให้การรักษาต่อเนื่อง ด้วยยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น AZA หรือ MMF เป็นต้น พบว่าทั้งสองกลุ่มมี FVC %predicted ที่ระยะเวลา 6 และ 24 เดือนหลังการรักษาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น แต่ DLCO %predicted เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในกลุ่มที่ได้ CYC และพบว่า 2-year pulmonary progression-free survival ในกลุ่มที่ได้ CYC น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ RTX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.263, 95% CI 0.094–0.732,  $p = 0.011$ ) นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้ RTX พบผู้ป่วยที่มีลักษณะทาง HRCT ที่ระยะเวลา 1 ปีแยลง น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ CYC (ร้อยละ 4 และร้อยละ 27 ตามลำดับ,  $p = 0.03$ ) อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้ CYC มีสมรรถภาพปอดเริ่มต้นแยกว่ากลุ่มที่ได้ RTX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาพยาบาลทั้งสองชนิดพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Korsten P และคณะเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ RTX และไม่ได้ RTX ในผู้ป่วย antisynthetase syndrome จำนวน 12 ราย<sup>(43)</sup> โดยกลุ่มที่ไม่ได้ RTX จะใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ได้แก่ AZA, CYC, CsA, leflunomide และ MMF และผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้งสองกลุ่มใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ RTX 6 ใน 7 ราย (ร้อยละ 85.7) มีสมรรถภาพปอดคงที่หรือดีขึ้น ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้ RTX มีการขาดการติดตามจำนวน 2 ใน 5 ราย จึงเหลือผู้ป่วยเพียง 3 รายที่มีข้อมูลติดตาม พบว่าทั้ง 3 รายมีสมรรถภาพปอดคงที่หรือดีขึ้น โดยผู้ป่วยทุกรายในทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทาง HRCT ดีขึ้นที่ระยะเวลา 14-30 เดือน

การศึกษาดังกล่าวมีข้อมูลพื้นฐานหลายอย่างค่อนข้างจำกัด เช่น ประวัติการใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นมาก่อน และการดำเนินโรคก่อนการศึกษา เป็นต้น และเป็นการศึกษาเฉพาะผู้ป่วย antisynthetase syndrome แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าในผู้ป่วย IIM-ILD กลุ่มอื่นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันอาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย RTX เช่นเดียวกัน คำแนะนำดังกล่าวจึงเป็นการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย antisynthetase syndrome

#### 5.4 Tocilizumab

##### *คุณภาพของหลักฐานระดับ 3 ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 91.7*

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ยา tocilizumab ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกัน anti-interleukin-6 (anti-IL-6) ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 16 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและรายงานกรณีผู้ป่วย 2 การศึกษา<sup>(45, 46)</sup> การศึกษาของ Sun S และคณะในผู้ป่วย

antisynthetase syndrome จำนวน 113 ราย ซึ่งมี ILD ร่วมด้วย 102 รายและมีการดำเนินโรคแบบ RP-ILD 17 ราย<sup>(45)</sup> พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 22 (25 ราย) มีลักษณะเข้าได้กับกลุ่ม high-inflammation โดยใช้เกณฑ์คือ ไข้  $\geq 38$  องศาเซลเซียส ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของ erythrocyte sedimentation rate (ESR)  $> 20$  มม./ชม. และ/หรือ C-reactive protein (CRP)  $> 8$  มก./ลิตร โดยไม่ได้มีสาเหตุจากการติดเชื้อ ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่ม high-inflammation นี้ได้ยา tocilizumab ร่วมด้วยจำนวน 4 ราย พบว่าทุกรายตอบสนองต่อการรักษา แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีจำนวนประชากรน้อยและไม่มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลกับยากลุ่มอื่นหรือผู้ป่วยกลุ่มอื่นร่วมด้วย

Zhang X และคณะรายงานผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มีการดำเนินโรคแบบ RP-ILD และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา 3 ชนิด ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง, CYC ชนิดรับประทาน และ TAC จำนวน 6 ราย<sup>(46)</sup> พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 83 ตอบสนองต่อการรักษาด้วย tocilizumab โดยใช้เกณฑ์ของลักษณะทางคลินิกและภาพรังสีทรวงอกที่ดีขึ้น

## 5.5 Tofacitinib

### *คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 91.7*

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ยา tofacitinib ซึ่งเป็นยากลุ่ม Janus kinase (JAK) inhibitors ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 29 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า 2 การศึกษา<sup>(47, 48)</sup> Kurasawa K และคณะศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยา tofacitinib ขนาด 5 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยที่เป็น anti-MDA5 antibody-positive DM ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา 3 ชนิด ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง, CsA และ pulse CYC<sup>(48)</sup> ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยพยากรณ์โรคไม่ดี 3 ประการ ได้แก่ ระดับ ferritin ในเลือดก่อนการรักษาด้วยยา 3 ชนิด  $> 1,000$  นาโนกรัม/มล. HRCT พบ ground-glass opacities หรือ consolidation ในปอดทุกส่วนก่อนการรักษาด้วยยา 3 ชนิด และพบลักษณะของภาพรังสีทรวงอกแย่งระหว่างรักษาด้วยยา 3 ชนิด เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (historical control) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ tofacitinib ร่วมกับการรักษาด้วยยา 3 ชนิดมีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 60 ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.02$ )

การศึกษาของ Chen Z และคณะเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยา tofacitinib ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM จำนวน 18 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (historical control) จำนวน 32 ราย<sup>(47)</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้ tofacitinib มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ tofacitinib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 100 และร้อยละ 78,  $p = 0.04$ )



## คำแนะนำที่ 6

ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการลุกลามของพังผืดในปอด (progressive pulmonary fibrosis) และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน โดยลักษณะทางคลินิกที่แย่งไม่ได้มีสาเหตุมาจากภาวะหรือโรคอื่น แนะนำให้การรักษาด้วยยาต้านพังผืด

**คุณภาพของหลักฐานระดับ 1+ ระดับของคำแนะนำ B ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 94.8**

ปัจจุบันในประเทศไทยมียาต้านพังผืด 2 ชนิด ได้แก่ nintedanib และ pirfenidone จากการสืบค้นพบการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่มีการลุกลามจากพังผืด (progressive fibrosing interstitial lung disease, PF-ILD) จำนวน 2 การศึกษา<sup>(49, 50)</sup> โดยเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ PF-ILD ต้องมีหลักฐานการลุกลามของโรคที่เกิดจากพังผืดในปอด ได้แก่ สมรรถภาพปอด ปริมาณพังผืดจาก HRCT และลักษณะทางคลินิกที่แย่งทั้งที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรคที่เป็นสาเหตุแล้ว และพบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดเป็นพังผืดจากสาเหตุต่าง ๆ เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์และความปลอดภัยจากการใช้ยาต้านพังผืดจำนวน 2 การศึกษา<sup>(51, 52)</sup>

Flaherty KR และคณะศึกษาประสิทธิภาพของยา nintedanib ในผู้ป่วย PF-ILD โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nintedanib มีการลดลงของ FVC ที่เวลา 52 สัปดาห์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-80.8 มล. และ -187.8 มล. ตามลำดับ, 95% CI 65.4-148.5,  $p < 0.001$ ) แต่ไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิต การกำเริบของโรคปอดอินเตอร์สติเชียล และอัตราการเสียชีวิต โดยสาเหตุของการเกิดพังผืดในปอดของประชากรในการศึกษานี้มีหลายสาเหตุ ได้แก่ โรคแพ้ภูมิตนเอง (connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD) ร้อยละ 25.6 (ในจำนวนนี้เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 13.4, โรคหนังแข็งร้อยละ 5.9 และ mixed connective tissue disease (MCTD) ร้อยละ 2.9), chronic hypersensitivity pneumonitis ร้อยละ 26.1, idiopathic non-specific interstitial pneumonia ร้อยละ 18.9, unclassifiable ILD ร้อยละ 17.2 และ ILD ชนิดอื่น ๆ ร้อยละ 12.2<sup>(53)</sup> เมื่อทำ subgroup analysis ในผู้ป่วยกลุ่ม CTD-ILD พบว่ายานintedanib ก็ยังมีประสิทธิภาพในการชะลอการลดลงของ FVC ได้เช่นเดียวกัน มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดเป็นพังผืดจากสาเหตุต่าง ๆ เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์และความปลอดภัยจากการใช้ยา nintedanib<sup>(51)</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nintedanib มีอาการไม่พึงประสงค์จากยามากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ท้องเสีย (OR 5.96, 95% CI 4.35-8.16,  $p < 0.001$ ) คลื่นไส้ (OR 3.00, 95% CI .93-4.66,  $p < 0.001$ ) อาเจียน (OR 3.22, 95% CI 2.17-4.76,  $p < 0.001$ ) น้ำหนักลด (OR 3.38, 95% CI 1.76-6.47,  $p < 0.001$ ) และเบื่อ

อาหาร (OR 2.53, 95% CI .45-4.39,  $p = 0.001$ ) และพบว่ากลุ่มที่ได้ nintedanib มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก

Behr J และคณะศึกษาประสิทธิภาพของยา pirfenidone เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย PF-ILD<sup>(50)</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา pirfenidone มีการลดลงของ FVC %predicted ที่เวลา 48 สัปดาห์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.049$ ) โดยประชากรในการศึกษานี้เป็น CTD-ILD ร้อยละ 29 (ในจำนวนนี้ประกอบด้วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 46, โรคหนังแข็งร้อยละ 22, Sjogren's syndrome และโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุร้อยละ 14, MCTD ร้อยละ 8 และ overlap syndrome ร้อยละ 11) แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากมีจำนวนประชากรผู้เข้าร่วมงานวิจัยไม่เป็นไปตามคาดจึงทำให้ต้องยุติงานวิจัยก่อนกำหนดจึงต้องมีการแปลผลงานวิจัยอย่างระมัดระวัง และควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต มีการวิเคราะห์ทอภิมานของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของการใช้ยา pirfenidone ในผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดจากสาเหตุต่าง ๆ เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์และความปลอดภัยจากการใช้ยา pirfenidone<sup>(52)</sup> พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา pirfenidone มีอาการไม่พึงประสงค์จากยามากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ผื่นผิวหนัง (RR 2.88, 95% CI 1.93-4.31,  $p < 0.001$ ) คลื่นไส้ (RR 2.14, 95% CI 1.64-2.78,  $p < 0.001$ ) ปวดท้อง (RR 2.55, 95% CI 1.33-4.90,  $p < 0.001$ ) ท้องเสีย (RR 1.49, 95% CI 1.14-1.95,  $p = 0.004$ ) เบื่ออาหาร (RR 3.57, 95% CI 2.15-5.94,  $p < 0.001$ ) และอาการทางระบบประสาท ได้แก่ วิงเวียนศีรษะ (RR 2.07, 95% CI 1.43-3.00,  $p < 0.001$ ) และอ่อนเพลีย (RR 1.59, 95% CI 1.23-2.05,  $p < 0.001$ ) และพบว่ากลุ่มที่ได้ pirfenidone มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก

อย่างไรก็ตามในแต่ละการศึกษามีการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ PF-ILD ที่แตกต่างกัน ต่อมาทางสมาคมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคระบบการหายใจระดับนานาชาติจึงมีการเสนอเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม (progressive pulmonary fibrosis, PPF) ขึ้น เพื่อประโยชน์ในงานวิจัยและเป็นข้อมูลสำหรับแพทย์ในการประเมินผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดที่มีการดำเนินโรคแบบลุกลามได้อย่างรวดเร็ว โดยการแย่งนั้นไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การติดเชื้อ ภาวะหัวใจห้องขวาล้มเหลว (right sided heart failure) ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary embolism) และแรงดันในหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary hypertension) เป็นต้น<sup>(54)</sup> ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที โดยผู้ป่วยที่เข้ากั้บลักษณะของ PPF ต้องมีเกณฑ์อย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้

1. อาการทางระบบหายใจแย่ง เช่น ไอ และเหนื่อย เป็นต้น
2. ผลการตรวจสมรรถภาพปอดแย่ง โดยมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
  - 2.1 มีการลดลง (absolute decline) ของ FVC  $\geq 5\%$  ภายในระยะเวลา 1 ปี
  - 2.2 มีการลดลง (absolute decline) ของ DLCO  $\geq 10\%$  ภายในระยะเวลา 1 ปี

3. มีลักษณะของพังผืดจากภาพ HRCT แย่ลง โดยมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
  - 3.1 มีปริมาณ traction bronchiectasis หรือ bronchiolectasis มากขึ้น
  - 3.2 มีปริมาณ honeycombing มากขึ้นหรือมี honeycombing เกิดขึ้นใหม่
  - 3.3 มี ground-glass opacity ร่วมกับ traction bronchiectasis ที่เกิดขึ้นใหม่
  - 3.4 มีปริมาณ reticulation ที่มากขึ้นหรือมีลักษณะเป็น coarse reticulation
  - 3.5 มี fine reticulation ที่เกิดขึ้นใหม่
  - 3.6 มีการสูญเสียปริมาตรของปอด (lobar volume loss)

ที่ประชุมมีมติแนะนำให้ยาต้านพังผืดในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการลุกลามของพังผืดในปอดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐานของ IIM-ILD ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น calcineurin inhibitors, CYC, AZA และ MMF เป็นต้น โดยมีการวิจัยร่วมกันระหว่างทีมแพทย์สหสาขา ถึงแม้ว่าการศึกษาดังกล่าวจะเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย PF-ILD จากหลากหลายโรคที่เป็นสาเหตุ แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีอาการแย่ลงจากการลุกลามของพังผืดในปอดตามเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ PPF<sup>(54)</sup> ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐานและอาการที่แย่ลงนั้นไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น อาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้านพังผืดเช่นเดียวกัน คำแนะนำดังกล่าวจึงเป็นการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย PF-ILD อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านพังผืดมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก จึงจำเป็นต้องมีการติดตามลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

## รายละเอียดเกี่ยวกับยา

การรักษาผู้ป่วย IIM-ILD จำเป็นต้องมีการประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มยาและมีการติดตามอย่างเหมาะสมเพื่อติดตามการตอบสนองต่อยาและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 4-6<sup>(55-60)</sup>

ตารางที่ 4 ขนาด การบริหาร และผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการรักษา IIM-ILD

ยา	ขนาดและการบริหารยา	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
Prednisolone	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยาเริ่มต้น 0.5-1 มก./กก./วัน (ขนาดยาสูงสุด 60 มก./วัน) แบ่งรับประทานวันละ 1-2 ครั้ง</li> <li>ค่อย ๆ ปรับลดขนาดยาลงตามการตอบสนองของยา และผลข้างเคียง</li> </ul>	การติดเชื้อ บวม จุดจ้ำเลือดตามผิวหนัง น้ำตาลในเลือดสูง ไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง โรคต่อกระจก ต้อหิน ภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน นอนไม่หลับ และอารมณ์แปรปรวน
Methylprednisolone	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 500-1,000 มก. หยดทางหลอดเลือดดำในเวลอย่างน้อย 30 นาที วันละครั้ง นาน 3 วัน</li> </ul>	การติดเชื้อ ความดันโลหิตสูง และน้ำตาลในเลือดสูง
Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 2-3 มก./กก./วัน (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 200 มก./วัน)</li> <li>เริ่มต้นที่ขนาดยา 50 มก./วัน และปรับเพิ่มทุก 1-2 สัปดาห์จนถึงขนาดที่ต้องการ</li> </ul>	กดไขกระดูก คลื่นไส้อาเจียน ตับอักเสบ และการติดเชื้อ
Cyclophosphamide	<ul style="list-style-type: none"> <li>การบริหารยาทางปาก (oral daily) ให้ขนาด 1-2 มก./กก./วัน</li> <li>การบริหารยาแบบ intravenous pulse regimen ให้ขนาด 300-800 มก./ตร.ม. (หรือ 10-30 มก./กก.) เดือนละครั้ง นาน 6 เดือน</li> <li>ขนาดยาสะสมสูงสุดไม่เกิน 168 มก./กก.</li> </ul>	กดไขกระดูก การติดเชื้อ คลื่นไส้ ผื่นร่วง กดการเจริญพันธุ์ และเพิ่มความเสียหายในการเกิดมะเร็งของกระเพาะปัสสาวะ
Cyclosporine	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 200-300 มก./วัน (2-3 มก./กก./วัน) แบ่งรับประทานทุก 12 ชั่วโมง โดยแนะนำให้เริ่มต้นที่ขนาดยา 100 มก./วัน</li> <li>ปรับขนาดยาโดยติดตามระดับยาในเลือด (trough concentration) ให้อยู่ในช่วงการรักษา คือ 100-500 นาโนกรัม/มล.</li> </ul>	ความดันโลหิตสูง การทำงานของไต ผิดปกติ น้ำตาลในเลือดสูง โปแตสเซียมในเลือดสูง แมกนีเซียมในเลือดต่ำ กรดยูริกในเลือดสูง ขนคอก เหงือกบวม (gum hypertrophy) และการติดเชื้อ

ตารางที่ 4 ขนาด การบริหาร และผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการรักษา IIM-ILD (ต่อ)

ยา	ขนาดและการบริหารยา	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
Mycophenolate mofetil	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 2,000-3,000 มก./วัน แบ่งรับประทานทุก 12 ชั่วโมง</li> <li>เริ่มต้นที่ขนาดยา 500-1,000 มก./วัน และปรับเพิ่มจนถึงขนาดที่ต้องการในระยะเวลา 3 เดือน เพื่อลดผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร</li> </ul>	ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ กดไขกระดูก และการติดเชื้อ
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>เริ่มต้น 2 มก./วัน แบ่งรับประทานทุก 12 ชั่วโมง</li> <li>ค่อย ๆ ปรับเพิ่มขนาดยา จนได้ระดับยาในเลือด (trough concentration) ให้อยู่ในช่วงการรักษา 5-10 นาโนกรัม/มล. (ขนาดยารวม 1-3 มก./วัน)</li> </ul>	ความดันโลหิตสูง ปวดศีรษะ การทำงานของไตผิดปกติ ตับอักเสบ น้ำตาลในเลือดสูง โปแตสเซียมในเลือดสูง แมกนีเซียมในเลือดต่ำ กรดยูริกในเลือดสูง และการติดเชื้อ
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ที่วันที่ 1 และวันที่ 15 (หรือให้ขนาด 375 มก./ตร.ม. สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์)</li> <li>อาจพิจารณาให้การรักษาต่อเนื่องด้วยขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 เดือน</li> </ul>	ปฏิกิริยาจากการให้ยา (เช่น ไข้ ปวดศีรษะ หนาวสั่น ผื่นผิวหนัง ความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้ และ angioedema เป็นต้น) และการติดเชื้อ
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 8 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 สัปดาห์ (ขนาดยาสูงสุด 800 มก./ครั้ง)</li> <li>อาจเริ่มต้นด้วยขนาด 4 มก./กก. และค่อยปรับเพิ่มตามการตอบสนองต่อการรักษา</li> </ul>	การติดเชื้อ ผื่นผิวหนัง ถ้าใส่ทะเล และไขมันในเลือดสูง
Tofacitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 10 มก./วัน แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง</li> </ul>	การติดเชื้อโดยเฉพาะงูสวัดและวัณโรค กดไขกระดูก ตับอักเสบ และไขมันในเลือดสูง
Intravenous immunoglobulin	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 0.4 กรัม/กก./วัน ทางหลอดเลือดดำติดต่อกัน 5 วัน (หรือขนาด 2 กรัม/กก. ทางหลอดเลือดดำ เดือนละครั้ง นาน 3-5 เดือน)</li> </ul>	ปวดศีรษะ ไข้ หนาวสั่น ความดันโลหิตสูงหรือต่ำ และอ่อนเพลีย

ตารางที่ 4 ขนาด การบริหาร และผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการรักษา IIM-ILD (ต่อ)

ยา	ขนาดและการบริหารยา	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
Nintedanib	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 300 มก./วัน แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร</li> </ul>	ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ตับอักเสบ เลือดออกง่าย ผิดปกติ
Pirfenidone	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 2,403 มก./วัน แบ่งรับประทานวันละ 3 ครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร</li> <li>แนะนำให้ค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา ดังนี้                             <ul style="list-style-type: none"> <li>สัปดาห์แรก: เม็ดละ 267 มก., 1 เม็ด วันละสามครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร</li> <li>สัปดาห์ที่ 2: เม็ดละ 267 มก., 2 เม็ด วันละสามครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร</li> <li>สัปดาห์ที่ 3: เม็ดละ 267 มก., 3 เม็ด วันละสามครั้ง หรือเม็ดละ 801 มก., 1 เม็ด วันละสามครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร</li> </ul> </li> </ul>	ผื่นผิวหนัง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ตับอักเสบ

ตารางที่ 5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ ก่อนเริ่มการรักษา

ยา	CBC	LFT	Cr	FBS	Lipid	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HCV	UA	Stool parasite
Corticosteroids	✓		✓	✓		✓	✓	✓		✓
Azathioprine	✓	✓	✓							✓
Cyclophosphamide	✓	✓	✓						✓	✓
Cyclosporine	✓	✓	✓							✓
Mycophenolate Mofetil	✓	✓	✓							✓
Tacrolimus	✓	✓	✓							✓
Rituximab	✓					✓	✓	✓		✓
Tocilizumab	✓	✓			✓	✓	✓	✓		✓
Tofacitinib	✓		✓		✓	✓	✓	✓		✓
Intravenous immunoglobulin	✓		✓							
Nintedanib		✓	✓							
Pirfenidone		✓	✓							

Anti-HBc, anti-hepatitis B core antibodies; anti-HCV, hepatitis C antibody; CBC, complete blood count; Cr, creatinine; FBS, fasting blood sugar; HBsAg, hepatitis B surface antigen; LFT, liver function test; UA, urinalysis

ตารางที่ 6 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ เพื่อเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากการรักษา

ยา	CBC	LFT	Cr	FBS	Lipid	CXR	อื่น ๆ
Corticosteroids	✓		✓	✓	✓	✓	กระดูกพรุน ต้อกระจก และกล้ามเนื้ออ่อนแรง
Azathioprine	✓	✓	✓			✓	
Cyclophosphamide	✓	✓	✓			✓	ตรวจปัสสาวะ
Cyclosporine	✓	✓	✓			✓	ระดับยาในเลือด (trough level), ภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ ได้แก่ โพแทสเซียม, แมกนีเซียม, ฟอสฟอรัส, แคลเซียม และ กรดยูริกในเลือด
Mycophenolate Mofetil	✓	✓	✓			✓	
Tacrolimus	✓	✓	✓			✓	ระดับยาในเลือด (trough level), ภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ ได้แก่ โพแทสเซียม, แมกนีเซียม, ฟอสฟอรัส, แคลเซียม และ กรดยูริกในเลือด
Rituximab	✓					✓	
Tocilizumab	✓	✓			✓	✓	
Tofacitinib	✓		✓		✓	✓	
Intravenous immunoglobulin	✓		✓			✓	
Nintedanib		✓	✓			✓	
Pirfenidone		✓	✓			✓	
ความถี่การติดตาม (เดือน)*							
• 6 เดือนแรก	1-3	1-3	1-3	1-3	3-6	6	1-6
• ภายหลัง 6 เดือน	3-6	3-6	3-6	6-12	6-12	6-12	6-12

CBC, complete blood count; Cr, creatinine; CXR, chest X-ray; FBS, fasting blood sugar; LFT, liver function test; UA, urinalysis

\* ความถี่ในการตรวจเพิ่มเติมขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้อื่น ๆ ด้วย เช่น อาการ อาการแสดง และการประเมินการตอบสนองของยาต่อระบบต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง เป็นต้น



## บทสรุป

คณะทำงานจัดทำแนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่นี้ขึ้นจากการสืบค้นและทบทวนวรรณกรรม รวบรวมข้อมูล สรุปสาระสำคัญและออกคำแนะนำพร้อมผลของการทำประชาพิจารณ์ เพื่อเป็นแนวทางสำหรับอายุรแพทย์ อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม และอายุรแพทย์โรคระบบการหายใจ เพื่อช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้ยาสำหรับการรักษาโรค IIM-ILD โดยแนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยานี้ประกอบด้วย คำแนะนำพร้อมรายละเอียดเกี่ยวกับการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยากดภูมิคุ้มกัน และยาหรือการรักษาอื่น ๆ ได้แก่ azathioprine, calcineurin inhibitors, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, methotrexate, mycophenolate mofetil, rituximab, tocilizumab, tofacitinib, ยาต้านพังผืด (antifibrotic agents) และการทำ plasma exchange ครอบคลุมเกี่ยวกับการเริ่มยาตัวแรก และการเลือกใช้ยาแบบผสม (combination treatment) ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการดำเนินโรคแบบกึ่งเฉียบพลันและกลุ่มที่มีการดำเนินโรคแบบลุกลามเฉียบพลัน รวมถึงการพิจารณาเริ่มยาต้านพังผืดในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของพังผืดในปอด อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้มาอาจยังมีข้อจำกัด เนื่องจากส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและประชากรเป็นผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มโรคหรือภาวะบางอย่าง เช่น antisynthetase syndrome, CADM, anti-MDA5 antibody-positive DM และ RP-ILD เป็นต้น คำแนะนำบางหัวข้อจึงเป็นการอนุมานมาจากกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว อย่างไรก็ตามการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องคำนึงถึงความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ที่อาจมีการกำเริบด้วยเสมอ

ทั้งนี้แนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่นี้เป็นเพียงแนวทางเพื่อแนะนำการเลือกใช้ยาตามหลักฐานทางการแพทย์ ไม่ได้เป็นข้อกำหนดบังคับในการปฏิบัติ เนื่องจากหลักฐานทางการแพทย์ต่าง ๆ ได้มาจากการทดลองและรายงานผลจากผู้ป่วยซึ่งอาจแตกต่างกันจากผู้ป่วยทั่วไปในเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจมีลักษณะ ความรุนแรงของโรค และการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันออกไป ดังนั้นแนะนำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาประเมินเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นอยู่กับลักษณะของผู้ป่วย ศักยภาพของบุคลากรและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละโรงพยาบาล

## เอกสารอ้างอิง

1. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):216-38.
2. Fujisawa T. Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(4).
3. Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):501-12.
4. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest.* 2010;138(6):1464-74.
5. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(3):297-301.
6. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002;47(6):614-22.
7. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Munoz-Gall X, Martinez-Gomez X, Majo-Masferrer J, Solans-Laque R, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus.* 2005;14(7):534-42.
8. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
9. Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguas E, Ruiz-Rodriguez JC, Castellvi I, Rodriguez-Nieto MJ, et al. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):776-90.
10. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001;323(7308):334-6.
11. Barba T, Fort R, Cottin V, Provencher S, Durieu I, Jardel S, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019;18(2):113-22.

12. Ideura G, Hanaoka M, Koizumi T, Fujimoto K, Shimojima Y, Ishii W, et al. Interstitial lung disease associated with amyopathic dermatomyositis: review of 18 cases. *Respir Med.* 2007;101(7):1406-11.
13. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med.* 2010;49(5):361-9.
14. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3439-47.
15. Marie I, Josse S, Decaux O, Diot E, Landron C, Roblot P, et al. Clinical manifestations and outcome of anti-PL7 positive patients with antisynthetase syndrome. *Eur J Intern Med.* 2013;24(5):474-9.
16. Marie I, Josse S, Hatron PY, Dominique S, Hachulla E, Janvresse A, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):800-8.
17. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, Mouthon L, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol.* 2010;162(2):337-44.
18. Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R, Arrossi V, Xu M, Chapman JT, et al. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respir Med.* 2013;107(6):890-6.
19. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Johnson C, Albayda J, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest.* 2019;156(5):896-906.
20. Ge Y, Zhou H, Shi J, Ye B, Peng Q, Lu X, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with refractory dermatomyositis/polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2015;34(12):2097-103.
21. Fujisawa T, Hozumi H, Kamiya Y, Kaida Y, Akamatsu T, Kusagaya H, et al. Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis-associated ILD: A randomized, open-label trial. *Respirology.* 2021;26(4):370-7.

22. Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, et al. Efficacy of Glucocorticoids and Calcineurin Inhibitors for Anti-aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody-positive Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-matched Analysis. *J Rheumatol*. 2019;46(5):509-17.
23. Takada K, Katada Y, Ito S, Hayashi T, Kishi J, Itoh K, et al. Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):1084-93.
24. Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, Imura Y, Yagita M, Yoshifuji H, et al. Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy With High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):488-98.
25. Sharma N, Putman MS, Vij R, Strek ME, Dua A. Myositis-associated Interstitial Lung Disease: Predictors of Failure of Conventional Treatment and Response to Tacrolimus in a US Cohort. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1612-8.
26. Hanaoka H, Iida H, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Kawahata K. Mycophenolate mofetil treatment with or without a calcineurin inhibitor in resistant inflammatory myopathy. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):585-90.
27. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clinical rheumatology*. 2015;34(1):99-105.
28. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2003;32(5):273-84.
29. Meyer O, Hayem G, Palazzo E, Crestani B, Debray MP, Ballard M. Interstitial lung disease due to polymyositis or dermatomyositis: effect of a 6-month course of i.v. pulse cyclophosphamide. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(5):724.
30. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(1):124-30.

31. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A series of 107 patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(11):3439-47.
32. Jensen ML, Løkke A, Hilberg O, Hyldgaard C, Bendstrup E, Tran D. Clinical characteristics and outcome in patients with antisynthetase syndrome associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *European clinical respiratory journal*. 2019;6(1):1583516.
33. Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(2):95-102.
34. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum*. 1998;41(3):392-9.
35. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD003643.
36. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Huapaya J, Albayda J, Paik JJ, Johnson C, et al. Efficacy and adverse effects of methotrexate compared with azathioprine in the antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):858-61.
37. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466.
38. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-12.
39. Wang LM, Yang QH, Zhang L, Liu SY, Zhang PP, Zhang X, et al. Intravenous immunoglobulin for interstitial lung diseases of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021.
40. Abe Y, Kusaoi M, Tada K, Yamaji K, Tamura N. Successful treatment of anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease with plasma exchange therapy. *Rheumatology*. 2020;59(4):767-71.

41. Komai T, Iwasaki Y, Tsuchida Y, Hanata N, Tsuchiya H, Harada H, et al. Efficacy and safety of plasma exchange in interstitial lung diseases with anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2021;1-7.
42. Shirakashi M, Nakashima R, Tsuji H, Tanizawa K, Handa T, Hosono Y, et al. Efficacy of plasma exchange in anti-MDA5-positive dermatomyositis with interstitial lung disease under combined immunosuppressive treatment. *Rheumatology.* 2020;59(11):3284-92.
43. Korsten P, Rademacher J-G, Riedel L, Schnitzler E-M, Olgemöller U, Seitz CS, et al. Antisynthetase Syndrome-Associated Interstitial Lung Disease: Monitoring of Immunosuppressive Treatment Effects by Chest Computed Tomography. *Frontiers in medicine.* 2021;7.
44. Langlois V, Gillibert A, Uzunhan Y, Chabi ML, Hachulla E, Landon-Cardinal O, et al. Rituximab and Cyclophosphamide in Antisynthetase Syndrome-related Interstitial Lung Disease: An Observational Retrospective Study. *J Rheumatol.* 2020;47(11):1678-86.
45. Sun S, Chen Z, Zhang D, Xu W, Wu W, Sun F, et al. Description and Analysis of a Novel Subtype of the Anti-Synthetase Syndrome Characterized by Frequent Attacks of Fever and Systemic Inflammation in a Single-Center Cohort Study. *Frontiers in immunology.* 2021;12:729602.
46. Zhang X, Zhou S, Wu C, Li M, Wang Q, Zhao Y, et al. Tocilizumab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2021;60(7):e227-e8.
47. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *The New England journal of medicine.* 2019;381(3):291-3.
48. Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, Tanaka A, Takamura Y, Owada T, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2018;57(12):2114-9.
49. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27.
50. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF):

- a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):476-86.
51. Chen CH, Lin HC, Wang YH, Wang CY, Lin YS, Lai CC. The safety of nintedanib for the treatment of interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251636.
  52. Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, Xu Z. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e47024.
  53. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-60.
  54. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.
  55. Oddis CV. Update on the pharmacological treatment of adult myositis. *J Intern Med.* 2016;280(1):63-74.
  56. Louthrenoo W, Kasitanon N, Katchamart W, Aiewruengsurat D, Chevairsakul P, Chiowchanwisawakit P, et al. 2016 updated Thai Rheumatism Association Recommendations for the use of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(9):1166-84.
  57. Barsotti S, Lundberg IE. Current Treatment for Myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2018;4(4):299-315.
  58. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(11):619-26.
  59. Hallowell RW, Amariei D, Danoff SK. Intravenous Immunoglobulin as Potential Adjunct Therapy for Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(10):1682-8.
  60. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153).

สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์  
สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

